



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 42 062.1

Anmeldetag: 26. August 2000

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen ent-
haltende Arzneimittel, deren Verwendung und Ver-
fahren zu ihrer Herstellung

IPC: C 07 D, A 61 K

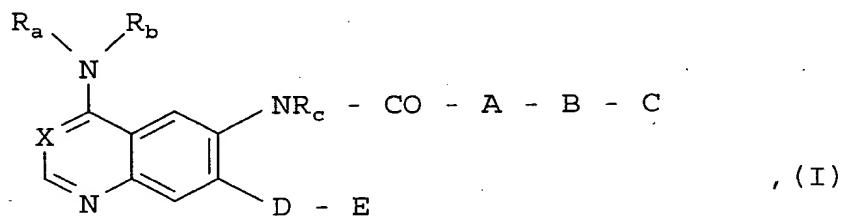
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 13. Juli 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Cyan-, Vinyl- oder Ethinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

R_1 zusammen mit R_2 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$ oder $-CH=N-NH-$ -Gruppe und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine durch eine Cyangruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

B eine Alkylen- oder $-CO$ -alkylen-gruppe, in denen der Alkylen- teil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung der $-CO$ -alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß,

eine $-CO-O$ -alkylen- oder $-CO-NR_4$ -alkylen-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt,

oder eine Carbonylgruppe,

C eine durch den Rest R_5 oder durch den Rest R_5 und eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

R_5 eine C_{3-4} -Alkyl-, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-4} -alkyl-, Piperidino- C_{1-4} -alkyl-, Morphinolino- C_{1-4} -alkyl-, 4-(C_{1-4} -Alkyl)-piperazino- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylsulfanyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl- C_{1-4} -alkyl-, Cyan- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidino-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Morphinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl- oder eine 4-(C_{1-4} -Alkyl)-piperazinocarbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe darstellt,

eine durch zwei Reste R_5 substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R_5 gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen substituierte $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-Y-CH_2-$, $-CH_2-Y-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2-Brücke$ ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 und
 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C_{1-4} -Alkylimino-Gruppe darstellt,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine $-(CH_2)_n-$, $-CH_2-Y-CH_2-$, $-CH_2-Y-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-Y-CH_2-Brücke$ ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und
n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch
eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 bis 4 C_{1-2} -Al-
kylgruppen substituiert sein kann,

D eine $-O-C_{1-6}$ -Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest
E verknüpft ist, oder

ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoff-
atom des Restes E verknüpft sein kann, und

E eine durch 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in
der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und
jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine C_{1-4} -Alkoxy-, oder Di-
(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vor-
stehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen je-
weils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff-
oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder
 $N-(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ -iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte
4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte
6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Me-
thylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwei-
felatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder $N-(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ -
iminogruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte
Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe,

oder einen Rest R_d , wobei

R_d eine C_{2-6} -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxygruppe substituiert ist,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können, bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R_6 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_6 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-2} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-2} -Alkoxygruppe darstellt, oder

zwei Reste R_6 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-4} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine C_{1-4} -Alkylengruppe,

C eine durch den Rest R_5 oder durch den Rest R_5 und eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

R_5 eine C_{3-4} -Alkyl-, C_{1-2} -Alkoxy- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -Alkyl)-amino- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-4} -alkyl-, Piperidino- C_{1-4} -alkyl-, Morpholino- C_{1-4} -alkyl-, 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylsulfanyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl- C_{1-4} -alkyl-, Cyan- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Morpholinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-

kyl- oder eine 4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazinocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-
gruppe darstellt,

eine durch zwei Reste R₅ substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-
Gruppe, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist und die
beiden Reste R₅ gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasser-
stoffatome einer Methylengruppe durch eine -(CH₂)_m-,
-CH₂-Y-CH₂- , -CH₂-Y-CH₂-CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂-Brücke ersetzt
sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4 oder 5 und
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sul-
fonyl- oder C₁₋₂-Alkylimino-Gruppe darstellen,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in
5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung
durch eine -(CH₂)_n- , -CH₂-Y-CH₂- , -CH₂-Y-CH₂CH₂- oder
-CH₂CH₂-Y-CH₂-Brücke ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und
n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch
eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl-
oder Ethylgruppen substituiert sein kann,

D eine -O-C₁₋₄-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest
E verknüpft ist, und

E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperi-
dino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino- oder 4-Ethyl-pipe-
razinogruppe oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyl-oxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

5

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe oder

einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 1-Phenylethyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Dimethyl-aminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Diethylaminomethyl-, Di-

ethylaminoethyl-, Cyanmethyl- oder Cyanethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ Brücke ersetzt sind,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2-$ Brücke ersetzt ist,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propyl-
oxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder
Tetrahydrofurylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-,
Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe oder

einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-
ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclo-
butylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl- oder Methoxyethylgruppe substituiert ist, oder

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Cyclopropylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxy-methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

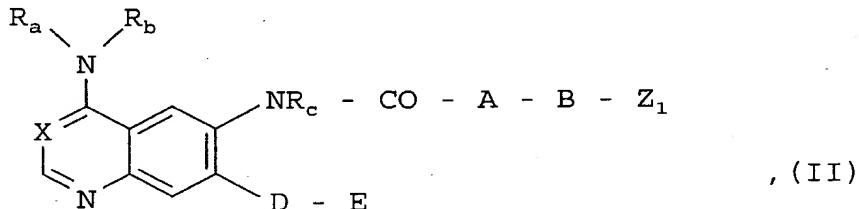
(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxyethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c, A, B, D, E und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

C wie eingangs erwähnt definiert ist.

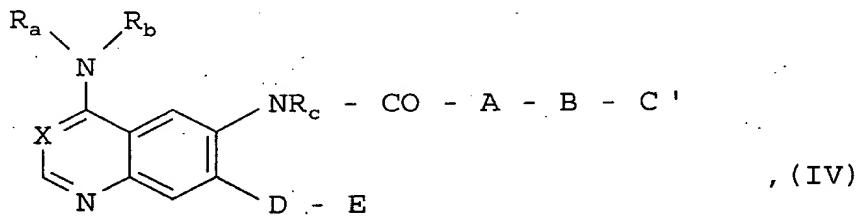
Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Acetonitril, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines aktivierenden Mittels zweckmäßigerweise bei

Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder Kaliumcarbonat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Z₁ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines aktivierenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Thionylchlorid oder Phosphortrichlorid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Ethylenglycoldiethyl-ether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natriumiodid bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, durchgeführt.

b) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A, B, D, E und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

C' eine durch Cyclisierung in eine Gruppe C überführbare, entsprechend substituierte N-(Carboxymethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-amino- oder N-(C_{1-4} -Alkyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-aminogruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmässigerweise in Gegenwart einer wasserfreien Säure wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carboxyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Bu-tyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Diethoxybenzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls

in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche,

optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P₁, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXSN (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden 1,5 x 10⁴ Zellen pro Ver-

tiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 μ l) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
1	2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der

Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, $\alpha 1$ -Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

des Weiteren zur Behandlung von Nasenpolypen sowie von Polypen des Gastrointestinaltraktes unterschiedlicher Genese wie z.B. villöse oder adenomatöse Polypen des Dickdarms, aber auch von Polypen bei familiärer Polyposis coli, bei Darmpolypen im Rahmen des Gardner-Syndroms, bei Polypen im gesamten Magen-Darm-Trakt bei Peutz-Jeghers-Syndrom, bei entzündlichen Pseudopolyphen, bei juvenilen Polypen, bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Nierenerkrankungen, insbesondere bei zystischen Veränderungen wie bei Zystennieren, zur Behandlung von Nierenzysten, die idiopathischer Genese sein können oder im Rahmen von Syndromen auftreten wie z.B. bei der tuberösen Sklerose, bei dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, bei der Nephronopathia und Markschwammniere sowie anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden,

wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumortherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden oder entzündungshemmenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit

Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel I

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 1.29 g Bromcrotonsäure in 30 ml Methylenchlorid werden 1.34 ml Oxalylchlorid pipettiert, anschließend werden noch 65 μ l N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist, und anschließend zur Trockne eingeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Lösung aus 2.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 2.91 ml Diisopropylethylamin in 60 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten unter Eisbad-Kühlung, dann zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1.80 g ((R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 40 Stunden auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Kolbenrückstand wird in 200 ml Essigester gelöst, mit 5%iger Zitronensäure-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und auf etwa 100 ml eingeengt. Das Konzentrat wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol(100:0 bis 70:30) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung, verunreinigt mit etwas bereits cyclisiertem Produkt, als bräunlichen Schaum.

Ausbeute: 1.10 g (32 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI $^-$): m/z = 614, 616 [M-H] $^-$

Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-[(4-hydroxytetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 640, 642 [M-H]⁺

Beispiel II

6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

36.02 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin werden in einem Gemisch aus 1080 ml Ethanol, 144 ml Eisessig und 360 ml Wasser suspendiert und zum Rückfluß erhitzt, wobei die Substanz in Lösung geht. Nun werden vorsichtig 20.70 g Eisenpulver portionsweise zugegeben. Nach 30 Minuten ist die Umsetzung vollständig und das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) aufgenommen und mit 33%iger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt. Der Eisenschlamm wird über einen Schnelllauffilter abgesaugt und mit 500 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen. Das braune Filtrat wird über eine Kieselgelpackung filtriert, mit insgesamt 2000 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit 140 ml Diethylether aufgeschlämmt, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 29.70 g (89 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 208°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 359, 361 [M+H]⁺

Beispiel III

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin

29.36 g Cyclopropylmethanol werden in 310 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und im Eisbad auf ca. 10°C gekühlt. Dann

werden portionsweise 41.58 g Kalium-tert.butylat zugegeben, wobei die Temperatur unter 15°C bleiben sollte. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei 10°C gerührt, dann werden portionsweise 31.19 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin zugegeben, wobei die Temperatur wiederum 15°C nicht überschreiten sollte. Das tiefrote Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde bei 15 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 2.5 l Wasser gegossen und mit 2N Salzsäure neutralisiert. Der entstandene gelbliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 50°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 36.02 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 204°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

Beispiel IV

((R)-2-Hydroxy-3-methoxy-propylamino)-essigsäure-ethylester

Die unter Beispiel V erhaltene Rohproduktlösung von [N-Benzyl-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-prop-1-yl)-amino]-essigsäure-ethyl-ester in Ethanol wird mit weiteren 20 ml absolutem Ethanol versetzt und in Gegenwart von 500 mg Palladium (10%ig auf Aktivkohle) als Katalysator ca. vier Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, wobei ein zähes, farbloses Öl zurückbleibt.

Ausbeute: 1.90 g (88 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) (2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure

(Die Hydrierung wird in einem Gemisch aus Methanol/Wasser = 10:1 durchgeführt.)

R_f -Wert: 0.80 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI $^-$): m/z = 176 [M-H] $^-$

Beispiel V

[N-Benzyl-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino]-essigsäure-ethylester

Ein Gemisch aus 2.20 g N-Benzylamino-essigsäure-ethylester und 1.00 g (R) (-)-2-(Methoxymethyl)-oxiran (Fluka) in 10 ml absolutem Ethanol wird unter Argonatmosphäre übers Wochenende stehen gelassen. Die erhaltene Rohproduktlösung wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
Massenspektrum (ESI $^+$): m/z = 282 [M+H] $^+$

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

(1) [N-Benzyl-N-(2-hydroxy-4-methoxy-butyl)-amino]-essigsäure
(Die Reaktion wird mit N-Benzylglycin in 1N Natronlauge durchgeführt.)

R_f -Wert: 0.57 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI $^-$): m/z = 266 [M-H] $^-$

Beispiel VI

(4-Hydroxy-tetrahydropyran-4-yl)methylamino]-essigsäure-ethylester

5.30 g Glycinethylester-hydrochlorid werden in 10 ml gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gelöst. Dann werden 10 g festes Kaliumcarbonat unter Eisbad-Kühlung zugegeben. Die entstandene Masse wird mehrmals gründlich mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Glycinethylester wird zusammen mit 4.20 g 1,6-Dioxa-spiro[2.5]octan in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und in einer Roth-Bombe ca. sechs Stunden auf 90°C

erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Das gelbliche, ölige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 240 [M+Na]⁺

Beispiel VII

(2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

Zu einer Suspension aus 5.80 g (2-Hydroxy-4-methoxy-butylamino)-essigsäure in 200 ml Methanol werden unter Eisbad-Kühlung 11.94 ml Thionylchlorid innerhalb von 20 Minuten getropft. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird die trübe Lösung zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit jeweils 100 ml Methanol verrührt, welches dann am Rotationsverdampfer im Vakuum abdestilliert wird. Das zähe Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 8.70 g,

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 192 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 μ l Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem Eisswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI $^+$): m/z = 570, 572 [M+H] $^+$

Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 15:1)

Massenspektrum (ESI $^-$): m/z = 594, 596 [M-H] $^-$

Beispiel 2

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 1.61 g Bromcrotonsäure in 50 ml Methylenchlorid werden 1.68 ml Oxalylchlorid pipettiert, anschließend wird noch ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist, und anschließend zur Trockne eingeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Lösung aus 2.50 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 12.14 ml Diisopropylethylamin in 75 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde unter Eisbad-Kühlung, dann weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 8.20 g (2-Hydroxy-4-methoxybutylamino)-essigsäure-methylester-hydrochlorid in 15 ml N,N-Dimethylformamid in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 75°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und der Kolbenrückstand zwischen 250 ml Essigester und 200 ml 5%iger Zitronensäure-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über ein Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt. Man erhält das cyclisierte Produkt als beigefarbenen Feststoff.

Ausbeute: 825 mg (20 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 582, 584 [M-H]⁻

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Methoden können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((S)-2-methoxy-methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxy-ethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[3-(2-methoxy-ethyl)-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-perhydro-cyclopenta[1,4]oxazin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(5-oxo-perhydro-2,4-dioxa-7-aza-inden-7-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

Beispiel 3

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg

Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tabledttermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tabledttermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 4

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschränk bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugesetzt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 5

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 6

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermischt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 7

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylenglykolsorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 8

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00	g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10	g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05	g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01	g
Rohrzucker	10,00	g
Glycerin	5,00	g
Sorbitlösung 70%ig	20,00	g
Aroma	0,30	g
Wasser dest.	ad	100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 9

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 12

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

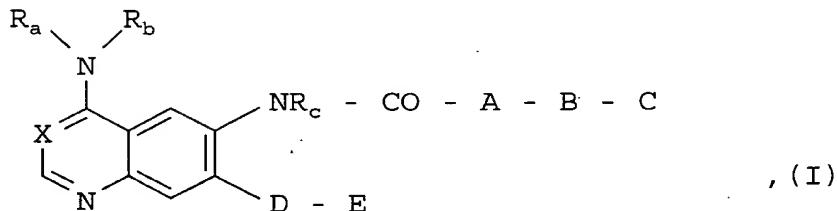
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/-Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Cyan-, Vinyl- oder Ethinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

R_1 zusammen mit R_2 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$ oder $-CH=N-NH-$ -Gruppe und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine durch eine Cyangruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

B eine Alkylen- oder -CO-alkylen-gruppe, in denen der Alkylen- teil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen- oder -CO-NR₄-alkylen-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe A jeweils über die Carbonylgruppe erfolgen muß, in der

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt,

oder eine Carbonylgruppe,

C eine durch den Rest R₅ oder durch den Rest R₅ und eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

R₅ eine C₃₋₄-Alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₄-alkyl-, Piperidino-C₁₋₄-alkyl-, Morpholino-C₁₋₄-alkyl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyan-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₄-alkyl-,

Aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidino-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Morpholinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, oder eine 4-(C_{1-4} -Alkyl)-piperazinocarbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe darstellt,

eine durch zwei Reste R_5 substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R_5 gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen substituierte $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-Y-CH_2-$, $-CH_2-Y-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2CH_2-$ Brücke ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 und
 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C_{1-4} -Alkylimino-Gruppe darstellen,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine $-(CH_2)_n-$, $-CH_2-Y-CH_2-$, $-CH_2-Y-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-Y-CH_2-$ Brücke ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und
 n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 bis 4 C_{1-2} -Alkylgruppen substituiert sein kann,

D eine $-O-C_{1-6}$ -Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, oder

ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes E verknüpft sein kann, und

E eine durch 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine C_{1-4} -Alkoxy-, oder Di- (C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N- (C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N- (C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N- (C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe,

oder einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine C_{2-6} -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxygruppe substituiert ist,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino- C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können, bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R_6 mono- oder di-substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_6 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-2} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-2} -Alkoxygruppe darstellt, oder

zwei Reste R_6 , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-4} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine C_{1-4} -Alkylengruppe,

C eine durch den Rest R_5 oder durch den Rest R_5 und eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei

R_5 eine C_{3-4} -Alkyl-, C_{1-2} -Alkoxy- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -Alkyl)-amino- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-4} -alkyl-, Piperidino- C_{1-4} -alkyl-, Morpholino- C_{1-4} -alkyl-, 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylsulfanyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylsulfinyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl- C_{1-4} -alkyl-, Cyan- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Piperidinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Morpholinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-, oder eine 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazinocarbonyl- C_{1-4} -alkyl-Gruppe darstellt,

eine durch zwei Reste R_5 substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R_5 gleich oder verschieden sein können,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine $-(CH_2)_m-$,

-CH₂-Y-CH₂- , -CH₂-Y-CH₂-CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind, wobei

m die Zahl 2, 3, 4 oder 5 und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder C₁₋₂-Alkylimino-Gruppe darstellt,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine -(CH₂)_n- , -CH₂-Y-CH₂- , -CH₂-Y-CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂-Y-CH₂-Brücke ersetzt ist, wobei

Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und

n die Zahl 2, 3 oder 4 darstellt,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann,

D eine -O-C₁₋₄-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest E verknüpft ist, und

E eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino- oder 4-Ethyl-piperazinogruppe oder

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofurylmethoxy- oder Tetrahydropyrylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe oder

einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 1-Phenylethyl-, 3-Methylphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl-, Methoxyethyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Dimethyl-aminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Diethylaminomethyl-, Diethylaminoethyl-, Cyanmethyl- oder Cyanethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Brücke ersetzt sind,

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom in 5-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 6-Stellung durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5-\text{CH}_2$ -Brücke ersetzt ist,

oder, falls D zusammen mit E eine Gruppe R_d darstellt, auch eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 3-Methoxy-propoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofurylmethoxygruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe oder

einen Rest R_d darstellen, wobei

R_d eine 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy- oder 2-(Cyclobutylmethoxy)-ethoxygruppe darstellt,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe,

C eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methoxy-methyl- oder Methoxyethylgruppe substituiert ist, oder

eine 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$ Brücke ersetzt sind, und

D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Cyclopropylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxy-methyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,9-dioxa-4-aza-spiro[5.5]undec-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[2-(2-methoxyethyl)-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

deren Tautomere, Stereoisomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

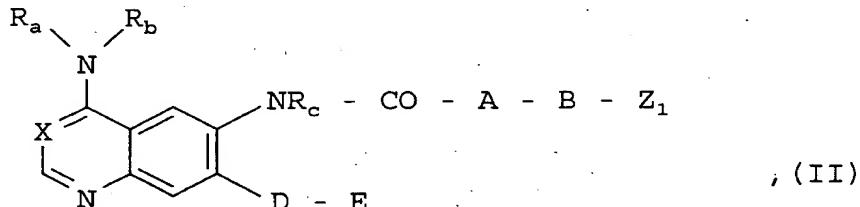
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zur Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und der Haut geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A, B, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt,

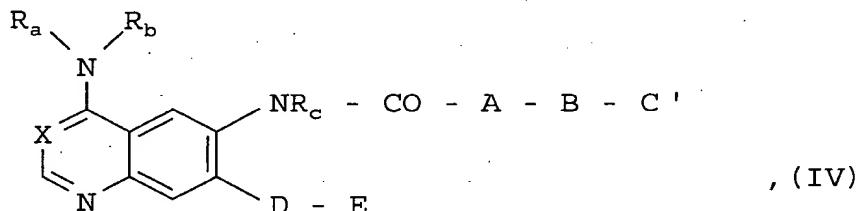
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

C wie eingangs in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder

b) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A, B, D, E und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

C' eine durch Cyclisierung in eine Gruppe C überführbare, entsprechend substituierte N-(Carboxymethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-amino- oder N-(C₁₋₄-Alkyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-aminogruppe bedeutet, cyclisiert wird und

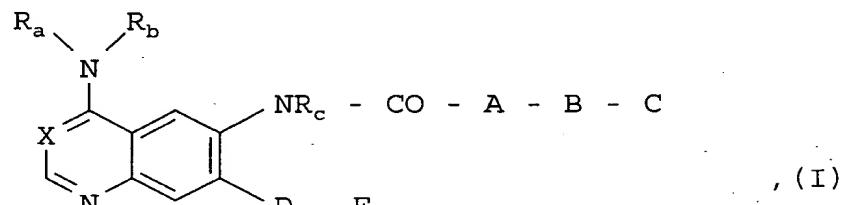
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.